Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Case report Open Access

Lynch syndrome

Samantha Varlot, Delia Florina Rusu-Andriesi, Ana-Maria Axientoi, Delia Ciobanu, Nuțu Vlad
Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon" Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași

Abstract. Lynch syndrome, or hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), is the most common form of hereditary colorectal cancer. It leads to an increased susceptibility to developing colorectal cancers as well as other cancers like : endometrium, ovary, small intestine, stomach, urinary and hepatobiliary excretory tracts. HNPCC increases the risk of developing metachronous cancers in the same individual. This syndrome is transmitted in an autosomal dominant manner. The genes whose alteration is associated with the existence of an HNPCC syndrome belong to the family of DNA mismatch repair genes or MMR :" MSH2, MLH1 and MSH6" . Colonoscopic and gynecological monitoring is strongly recommended for people carrying a constitutional mutation of the MSH2, MLH1 or MSH6 gene. We report the case of a patient suspected of carrier being of Lynch syndrome (family and personal history of metacrone cancer with colorectal cancer at a young age and then ovarian cancer) for which we performed an exploratory laparotomy, bilateral anexectomy. We directed the patient to an oncogeneticist in order to confirm and establish an adequate treatment for this patient. Through our observation we illustrate the role of oncogenetics in the management of cancer patients and the prevention of their families.

Keywords: Ovarian cysts; Lynch syndrome

Introducere.

Sindromul HNPCC (sindromul Lynch) este responsabil pentru 3 până la 5% din cancerele colorectale. Acest sindrom se transmite în mod autosomal dominant, se datorează unei mutații constituționale a uneia dintre genele MMR: MLH1 și MSH2. Tumorile sindromului HNPCC prezintă instabilitate a micro sateliților (fenotip MSI). Spectrul tumoral al sindromului HNPCC este larg, dar riscurile tumorale majore sunt pentru cancerul colorectal (risc cumulat de 80% la 80 de ani) și cancerul ovarian (42 până la 60% la 70 de ani).

Raportăm cazul unei paciente, la care am suspectat un sindrom Lynch, care ulterior a fost confirmat prin identificarea mutației genei MLH1 după diagnosticarea celui de-al doilea cancer (cancer de ovar) . Acest test ne-a permis să dezvoltăm un tratament adecvat precum și un proces de monitorizare conform recomandărilor internaționale ale sindromului Lynch pentru ea și familia sa.

Prezentare de caz.

Pacienta M.C., sex feminin, în vârstă de 72 de ani, se prezintă în regim electiv la Spitalul ″Sf. Spiridon″ în iulie 2022 pentru metroragie, și astenie fizică marcată. Din antecedentele heredo-colaterale menționăm că mama a decedat la vârsta de 40 de ani de cancer de ovar, sora a avut cancer de colon ascendent la vârsta de 42 și la vârsta de 54 un cancer ovarian. Din antecedente personale reținem: pacienta a fost diagnosticata cu neoplasm colon sigmoidian (adenocarcinom ulcerat T3NXMX operat si chimiotratat). A avut menarha la 13 ani si o naștere naturală. Este pensionară și nu are vicii.

Din istoricul bolii reținem că boala are un debut insidios în urmă cu un an prin mărirea progresivă de volum a abdomenului, însoțite de senzație de balonare, metroragie cu astenia fizică marcată în ultimele 2 luni.

Corresponding author: Delia Florina Rusu-Andriesi,"Grigore T. Popa"University of Medicine and Pharmacy Iași. E-mail rfdelia@yahoo.com
Received: June 20, 2022; **Accepted July** 10, 2022; **Published September** 30, 2022
Citation: Varlot Samantha, Rusu Andrieși, Delia Florina, Axentioi Ana-Maria, Ciobanu Delia, Nuțu V.: Lynch syndrome. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2022; 18(3): 236 - 240, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2022.03.08
Copyright: © 2022V. Varlot Samantha.. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

Pacientă cu stare generală relativ bună are 80 kg, o talie de 1,65 cm; IMC= 29,4. Aparat respirator: torace evazat la baze, excursii costale simetrice, de amplitudine scăzută, FR=18 resp/min; sonoritate pulmonară normală, murmur vezicular normal, SpO2=98%. Arie precordială este normal conformată, șoc apexian în spațiul V intercostal stâng pe linia medioclaviculară, zgomotele cardiace ritmice, aparent fără sufluri; artere periferice pulsatile bilateral. TA 125/93 mmHg, FC= 115 bătăi pe minut.

Examenul clinic local: abdomen mărit de volum pe seama excesului de țesut adipos, mobil cu mișcările respiratorii, suplu, dureros la palparea profundă în fosa iliacă stângă. Formațiunea tumorală este bine delimitată de aprox. 10 cm., mobilă. La tușeul vaginal colul uterin normal, parauterin stâng se palpează tumora ovariană. Tușeul rectal este fără modificări patologice pana la 7 cm.

Ecografia abdomino-pelvină arată în hipogastru pe partea stângă o formațiune lichidiana neomogena de 118/82/127 mm(641 ml) cu arii hiperecogene periferice și semnal vascular in interior. Uter de 66/32/44 mm aspect normal , ovar drept – nevizualizabil (Fig. 1).

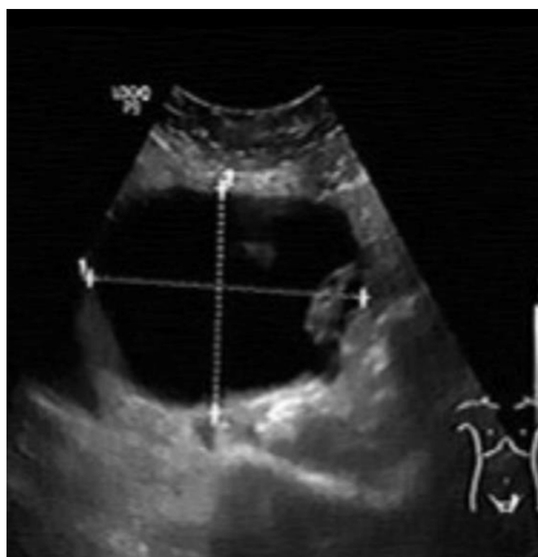


Fig.1 a. Ecografie abdominală: tumoră chistică ovariana stângă

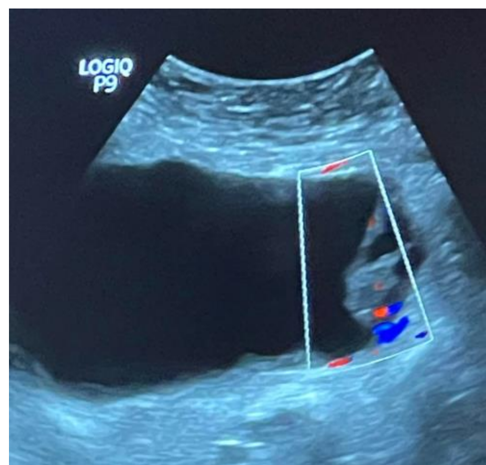


Fig.1b. Ecografie abdominală: tumoră chistică ovariana stângă

Computer tomografia cu substanță de contrast evidențiază: o formațiune hipodensa de 105/117/104 mm bine delimitată, situata la nivelul ovarului stâng, cu câteva septuri intens iodofile, fără infiltrarea structurilor vecine. Absenta lichidului liber in cavitatea abdominala , fără adenopatii la nivel abdominal și la nivel pelvian (Fig.2).



Fig. 2a. CT abdominal cu substanță de contrast: chist ovarian stâng cu suspiciune de malignitate

Cu suspiciunea de chist ovarian stâng suspect malign s-a efectuat o laparotomie mediană sub ombilicală. S-a identificat o tumoră

chistică 11 cm pe ovarul stâng cu un pedicul ovarian de 0,5 cm., care s-a extirpat cu ușurință, intact. S-a practicat și anexectomie dreaptă fără complicații. S-a efectuat o explorare chirurgicală amănunțită fără a se identifica metastaze. Uter atrofic fără modificări și absența adenopatiilor pelviene. Evoluția postoperatorie a fost simplă. Piesele extirpate au fost trimise pentru examinare histopatologică. Bolnava a fost externată in ziua 5 postoperator.





Fig. 2b. CT abdominal cu substanță de contrast: chist ovarian stâng cu suspiciune de malignitate

Microscopic s-a constatat un Carcinom ovarian endometrial NOS moderat diferențiat, cu arhitectură cribriformă insulară cu rozete, având un aspect de cordoane sexuale like, cu creștere confluenta, expansivă, infiltrativ în stroma ovariană, fără interesarea capsulei. Proliferarea tumorală se dezvoltă pe o tumoră endometroidă borderline și asociază redusă stroma fibroasă. Celulele tumorale au pleomorfism moderat, nuclei rotunzi-ovalari veziculoși, cu activitate mitotică evidentă. Se mai constată aspect înalt sugestiv pentru emboli tumorali în spațiile vasculare. Celulele tumorale nu infiltrează salpingele. S**pT1aNx- G2 LOV1 Pn0.**

Pentru confirmare și diagnostic diferențial se realizează teste imun histochimice suplimentare:

CK 7, EMA - zonal pozitiv în proliferarea tumorala;

ER - intens pozitiv difuz în populația tumorală;

Calretinin - focal pozitiv în proliferarea tumorală;

Inhibit, Synaptofizin- negative în proliferarea tumorală;

WT1, PAX 8 - negative în proliferarea tumorală.

Aspectele morfologice și profilul imunohistochimic susțin diagnosticul de carcinom ovarian endometrioid NOS moderat diferențiat (G2).

Pacienta a fost direcționată către serviciul de Oncogenetica în vedere efectuarii analizei genetice și tratament oncologic specific. Ulterior s-a conformat sindromul Lynch prin identificarea mutației genei MLH1.

Discuții.

Este important să recunoaștem formele ereditare de cancer colorectal pentru a detecta și monitoriza familia și pentru a putea adapta terapia și prevenirea. In fata unui cancer de colon, care apare înainte de 50 de ani trebuie evocat un cancer ereditar, mai ales dacă tumora malignă se afla la nivelul colonului drept, si/sau cu o histologie evocatoare (contingent mucinos, infiltrat limfocitar). Sindromul Lynch este o boală ereditară autosomal dominantă, legată de o mutație germinativă a uneia dintre genele de reparare a ADN-ului. Este cea mai comună formă de cancer colorectal ereditar. Diagnosticul său se bazează pe îndeplinirea a trei criterii, definite în 1991 la Amsterdam și revizuite în 1999: - cel puțin 3 subiecți cu cancere aparținând spectrului îngust al sindromului HNPCC (cancer colorectal, cancer de endometru, intestin subțire, tract urinar) și dovedite histologic, - unite 2 câte 2 printr-o

relație de gradul întâi pe 2 generații și cel puțin unul dintre cancere s-a dezvăluit înainte de vârsta de 50 de ani.

Această anomalie duce la o susceptibilitate crescută la dezvoltarea cancerelor, în primul rând: cancer colorectal , cancer endometrial la femei și, într-o măsură mai mică, cancer ovarian (așa cum am observat în cazul nostru), a intestinului subțire, a stomacului, a căilor excretoare urinare și hepatobiliare (Tabelul 1).

Screening-ul pare crucial la acești pacienți predispuși. Datorită urmăririi regulate și adecvate, descoperirea cancerului legat de sindromul Lynch poate schimba indicația de intervenție chirurgicală. Riscul de apariție a unui nou cancer de colon este de 55% la 20 de ani, iar colectomia totala ar trebui discutata in cazul acestor pacienți. Histerectomia preventivă poate fi indicata pentru femeile aflate în postmenopauză. În acest context, supravegherea prin colonoscopie a arătat o reducere cu 63% a riscului de cancer colorectal, precum și o reducere a mortalității.

Recomandările actuale se bazează pe efectuarea unei colonoscopii la fiecare doi ani începând cu vârsta de 20 de ani. Majoritatea recomandărilor internaționale propun screening ginecologic anual, inclusiv un examen clinic, ecografie și prelevare de probe endometriale. Monitorizarea gastrică se bazează pe efectuarea unei fibroscopii esogastroduodenale și depistarea Helicobacter pylori.

Monitorizarea ovariană presupune ecografie transvaginală. Sindromul Lynch implică managementul multidisciplinar asociind chirurgi oncologi ginecologi, hepatogastroenterologi, chirurgi generali, chirurgi urologi, oncogeneticieni, radiologi și psihologi.

Tabelul 1. Riscuri de cancer la indivizii purtători de o mutație constituțională în starea heterozigotă a genelor MLH1 și MSH2 (sindromul Lynch), înainte de vârsta de 70 de ani, comparativ cu populația generală

Tip de cancer	**Risc în populația generală**	**Sindromul Lynch (mutație MLH1 și MSH2)**
		Risc
Colon	5.5%	52%-82%
Endometru	2.7%	25%-60%
Stomac	<1%	6%-13%
Ovar	1.6%	4%-12%
Caile bilaire	<1%	1.4%-4%%
Caile urinare	<1%	1%-4%
Intestin subtire	<1%	3%-6%
Creier	<1%	1%-3%

Concluzii

Sindromul HNPCC (Cancer colorectal ereditar non-polipoz)/Lynch este o formă ereditară non-polipozică de cancer colorectal, responsabilă de aproximativ 3% din toate tipurile de cancer colorectal. Este, de asemenea, asociat cu o creștere semnificativă a riscului de alte tipuri de tumori și în special de cancer endometrial.

Diagnosticul sindromului HNPCC/Lynch se bazează în prezent pe identificarea mutației cauzale.

Prin acest articol subliniem rolul oncogeneticii în managementul cancerului în Iași , deschizând era medicinei predictive în domeniul oncologiei.

Declarația de conflict de interese.

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau nonfinanciare pentru datele și informațiile prezentate în articol. A fost obținut consimțământul informat scris de la pacientă pentru publicarea acestui raport de caz și a imaginilor însoțitoare.

Bibliografie

1. Batsa S, Celliera C, Samahad E, Laurent-Puiga P, Lecuruabcf F. Lynch syndrome: Towards a multidisciplinary management of tumour screening. *Gyn Obst Fert.* 2011;39(5):269–273.
2. Ferron M, Praz F, Pocard M. The genetics of colorectal cancer. *Ann Chir.* 2005;130(10):602–607.
3. Blanchard JM. Des oncogènes aux régulateurs de la mitose: un changement de perspective dans notre vision des processus cancéreux. *Med Sci.* 2003;19(2):187–99.
4. Frebourg T, Mauillon J, Thomas G, Olschwang S. Le cancer colorectal héréditaire non polyposique: définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27(8-9):708–14.
5. Guttmacher AE, Collins FS. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:919–32.
6. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261–8.
7. Vasen H, Mecklin J, Khan P, Lynch H. The International Collaborative Group on HNPCC. *Anticancer Res.* 1994;14(4B):1661–4.
8. Quehenberger F, Vasen H, van Houwelingen H. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainement. *J Med Genet.* 2005;42(6):491–6.
9. Geiersbach KB, Wade Samowitz S. Microsatellite Instability and Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(10):1269–1277.
10. Parc Y, Boisson C, Thomas G, Olschwang S. Cancer risk in 348 French MSH2 or MLH1 gene carriers. *J Med Genet.* 2003;40(3):208–13.
11. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroentero.* 2000;118(5):829–34.
12. Weber T. Clinical surveillance recommendation adopted for HNPCC. 348th.ed. *Lancet.* 2006;348:465.
13. Olschwang, et al. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Bul Can.* 2004;91(4):303–15.
14. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, Wang F, Bandipalliam P, Syngal S, Gruber SB. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroentero.* 2009;137(5):1621–7.